

**SUSTAINED RELEASE MEDICINE-CONTAINING CERAMIC POROUS SUBSTANCE**

**Patent number:** JP4327525  
**Publication date:** 1992-11-17  
**Inventor:** ISHII TSUNEHIRO  
**Applicant:** KYOCERA CORP  
**Classification:**  
- **International:** **A61K9/00; A61K47/02; A61K47/36; A61K47/42; A61L27/00; A61K9/00; A61K47/02; A61K47/36; A61K47/42; A61L27/00; (IPC1-7): A61K9/00; A61K47/02; A61K47/36; A61K47/42; A61L27/00**  
- **European:**  
**Application number:** JP19910097747 19910426  
**Priority number(s):** JP19910097747 19910426

Report a data error here

**Abstract of JP4327525**

**PURPOSE:** To obtain a sustained release medicine-containing ceramic porous substance capable of sustaining a medicine for a long period and preventing side effects due to concentrated elution of the medicine by applying a biodegradable substrate containing the medicine, dispersed and held therein to the inner wall surfaces in pores and the outside surface of a ceramic porous substance.

**CONSTITUTION:** A sustained release medicine-containing ceramic porous substance is obtained by applying a biodegradable substrate containing and holding a dispersed medicine therein and further containing at least one selected from chitin and its derivative or collagen to the inner wall surfaces of pores and the outside surface of a ceramic porous substance composed of calcium phosphate-based ceramics, alumina, zirconia, etc. Calcium phosphate-based ceramics excellent in biocompatibility, etc., are preferred as the aforementioned ceramics and tricalcium phosphate and hydroxyapatite at 1.4-1.7 atomic ratio (Ca/P) are especially preferred in aspect of rapid production of newly formed bones. The porosity of the ceramic porous substance is preferably 30-95% and the average pore diameter is preferably within the range of 10-300µm.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**Best Available Copy**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-327525

(43) 公開日 平成4年(1992)11月17日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/00	G	7329-4C		
47/02	B	7329-4C		
47/36	C	7329-4C		
47/42	C	7329-4C		
A 6 1 L 27/00	F	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平3-97747

(22) 出願日 平成3年(1991)4月26日

(71) 出願人 000006633

京セラ株式会社

京都府京都市山科区東野北井ノ上町5番地の22

(72) 発明者 石井 経裕

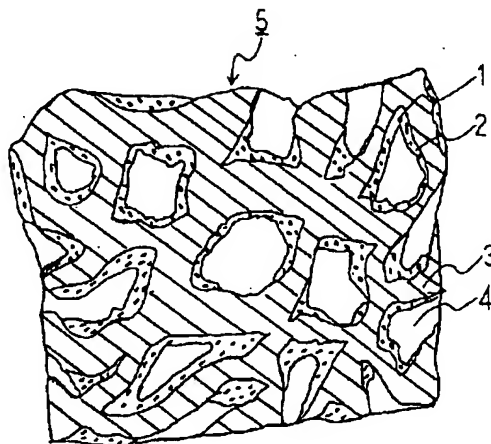
滋賀県蒲生郡蒲生町川合10番地の1 京セラ株式会社滋賀蒲生工場内

(54) 【発明の名称】 徐放性薬剤含有セラミックス多孔体

(57) 【要約】

【構成】 薬剤を分散保持した、キチン及びその誘導体もしくはコラーゲンから選ばれる少なくとも一種を含む生体分解性基材が、セラミックス多孔体の孔内壁面及び外側表面に付着して成る徐放性薬剤含有セラミックス多孔体。

【効果】 本発明のセラミックス多孔体を患部に適用した場合、薬剤の長時間にわたる安定した徐放、すなわち薬効の長期持続が可能で薬剤の集中的溶出による副作用を防ぐとともに生体内において安全性の高い材料を骨材、薬剤の保持材料を使用しているので生体に悪影響を与える心配がなく患者の心理的不安を取り除くことができる。



## 【特許請求の範囲】

薬剤を分散保持した、キチン及びその誘導体もしくはコラーゲンから選ばれる少なくとも一種を含む生体分解性基材が、セラミックス多孔体の孔内壁面及び外側表面に付着して成る徐放性薬剤含有セラミックス多孔体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、骨の切除を行った部位に補填する人工骨や、骨髄炎、悪性腫瘍等の治療、感染予防等に利用される、薬剤を制御下に徐放しうる薬剤含有のセラミックス多孔体に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】局在する炎症や腫瘍等に対し薬剤を投与する場合、薬効は薬剤の局所対流時間によって大きく作用される。一般に生体側は、このような薬剤を速やかに排除する機能を働かせる性質を持っているため、投与直後から血液中に吸収還流され、肝臓や腎臓を通じて排泄されるのが常である。

【0003】この急速な排泄作用に抗して薬剤の効果を長時間に渡って持続させるためには、薬剤を徐放的に投与する方法を講じなければならない。この目的の為に、セラミックス体の気孔内に薬剤を含浸させた薬液含浸多孔質セラミックス（特開昭59-101145号公報）、粒状体が有する小孔中に医薬を含有させた医薬投与用セラミック小粒体（特公昭62-6522）、小孔内に抗生物質を入れその周囲をリン酸カルシウム層とするリン酸カルシウム質充填材（特開昭60-106459）がある。

## 【0004】

【従来技術の課題】上記薬剤含有セラミックス体はいずれも、セラミックスの気孔内に薬剤をそのまま保持させ\*

ているすぎないので、薬効の長時間維持が必ずしも十分でない。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため本発明は単なる薬剤含浸容器に留まる物ではなく、薬効の持続的効果に優れる、薬剤を保持した、キチン及びその誘導体もしくはコラーゲンから選ばれる少なくとも一種を含む生体分解性基材が、セラミックス多孔体の孔内壁面及び外側表面に付着して成る徐放性薬剤含有セラミックス多孔体を提供する。

## 【0006】

## 【実施例】

## 実施例1

ヒドロキシアパタイトをボールミルにて泥漿状態にし、約 $1\text{cm}^3$ の $\#30$ のウレタンフォームに含浸された後、 $1300^\circ\text{C}$ にて焼成し、気孔率90%、平均孔径 $300\mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイトから成るセラミックス多孔体を2個作製した。次に、キチン5g、コラーゲン1gをPH 3.0の塩酸溶液50mlに溶解し、この複合溶液に抗生物質のカナマイシン2gを混和させた。この溶液に上記のヒドロキシアパタイト多孔体のうち1個を浸漬、減圧脱泡、乾燥した後、過剰な塩酸を除去する為に洗浄を水洗で行い、図1の模式図に示されるようなカナマイシン1が分散保持されたキチン・コラーゲン生体分解性基材2が前記ヒドロキシアパタイト多孔体3の孔4の孔内表面、及び外部表面に付着した状態で含有された本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体5を作製した。

## 【0007】

## 【表1】

特性 \ サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体
圧縮強度 ( $\text{Kg}/\text{cm}^2$ )	2.3	3.8
カナマイシンの含有量 (mg)	110	100

【0008】このようにして作製された上記本発明によるセラミックス多孔体1個と上記生体分解性基材を含まないセラミックス多孔体の物性特性を評価した結果を表1に示す。尚、圧縮強度の測定は万能試験機で行った。

【0009】次に、上記のセラミックス多孔体にカナマイシンを泥漿状態にし含有させた従来の薬剤含有セラミックス多孔体と上記の本発明による徐放性薬剤含有セラミックス多孔体をリン酸緩衝液50mlに浸漬し、 $37^\circ\text{C}$ 恒温

器中で徐放されカナマイシンの累計溶出率を液体クロマトグラフで経時的に調べた。その結果を表2に示す。なお、従来の薬剤含有セラミックス多孔体によるカナマイシンの含有はカナマイシンを数 $\mu\text{m}$ に粉碎後、粘性をもたせる為に滅菌水を加え泥漿状態にし、そこに前記セラミックス多孔体に含浸させ、その後乾燥させて実施した。

## 【0010】

【表2】

日 \ サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体のカナマイシン累計溶出率(%)	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体のカナマイシン累計溶出率(%)
1日	20	10
5日	86	40
10日	92	63
20日	95	82
40日	94	92

【0011】図2は表2の結果をグラフ化したものであって、図2からも明らかなように単にカナマイシンを含有させたものにおいては8日、一方カナマイシンが分散保持されたキチン・コラーゲン生体分解性基材が多孔体の孔内表面に付着した状態で含有された本発明の徐放性薬剤含浸セラミックス多孔体では約32日であり、本発明のものが従来のものよりも長期にわたり安定した薬剤の溶出が行われたことが判る。

【0012】ところで、セラミックス多孔体を構成する材料としては例えば、リン酸カルシウム系セラミックス、アルミナ、ジルコニア等の生体有害性のないものが用いられる。その中でも新成骨の生成が良好で、生体親和性等に優れているリン酸カルシウム系セラミックスが最適である。

【0013】リン酸カルシウム化合物には $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (ブルッシャイト)、 $\text{CaHPO}_4$  (モノタイト)、 $\text{Ca}_8\text{P}_2\text{O}_{27}$  (ピロリン酸カルシウム)、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (トリカルシウムホスフェート)、 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$  (ヒドロキシアパタイト)などがあり、これらの化合物を単独、又は2種以上の混合物として用いることが出来る。その中でもCa/Pの原子比が1.4～1.7範囲内にあるトリカルシウムホスフェート、ヒドロキシアパタイトなどのものが他のリン酸カルシウム化合物より新生骨の生成が速いという理由から好ましい。

【0014】セラミックス多孔体は薬剤を分散保持した生体分解性基材が、その孔の表面に付着して含有され得る任意の気孔率、平均孔径を持っている。一般に本発明

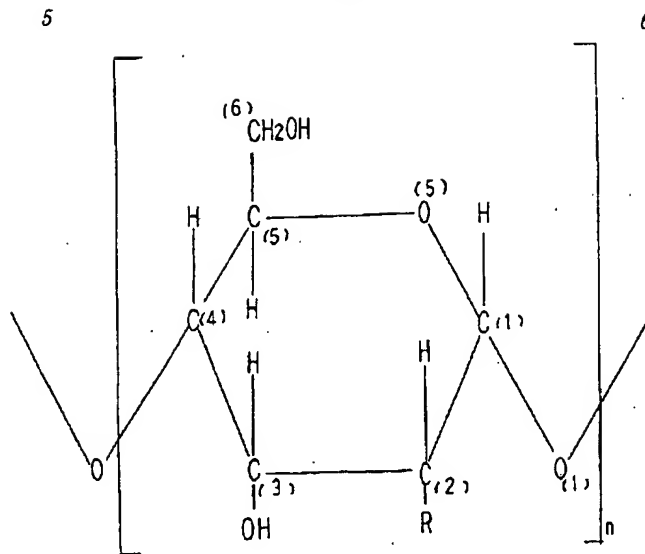
と同様な目的に使用される薬剤キャリアは通常気孔率=10～98%、平均孔径=1～500 $\mu\text{m}$ であるが、本発明の構成要素であるセラミックス多孔体においては気孔率が30%以下、又は平均孔径が10 $\mu\text{m}$ 以下では薬剤を分散保持した生体分解基材が十分に含有されず、気孔率が95%以上のものは作製困難、あるいは不可能である。また、平均孔径が300 $\mu\text{m}$ 以上では分散保持された薬効の持続時間が短くなって効果が十分に上がらない。したがって、本発明のセラミックス多孔体の気孔率は30～95%、平均孔径としては10～300 $\mu\text{m}$ が好ましい。

【0015】セラミックス多孔体の製造方法には公知の種々の方法を取ることができる。例えば、セラミックス粉末に有機物を混合成形、焼成することによって気孔率が約50%までの多孔体を製造することができる。又、本実施例と同一の方法である高分子性材料のスポンジをセラミックス粉末が混和された泥漿に浸漬し、焼成することによって気孔率を約95%まで上げることが出来る。

【0016】次に、薬剤を分散保持する生体分解性基材としてのキチンとは甲殻類、昆虫中類等を塩酸処理ならびに可性ソーダ処理して蛋白質及び無機質を分離精製することによって得られるN-アセチル-D-グルコサミンが $\beta$ -1,4結合したものであり、キトサンはその脱アセチル化物である。化1はキチン、キトサンの一般式を示している。

【0017】

【化1】



R: OH セルロース  
 NH<sub>2</sub> キトサン  
 NHCOCH<sub>3</sub> キチン

(注) 1. ( )内の数字は構造単位(単糖残基)  
 を構成する各原子の番号。  
 2. nは重合度。

【0018】薬剤を保持する為の生体分解性基材としては、キチン、キトサン、エーテル化物、エステル化物、カルボキシルメチル化物等それらの誘導体、及びコラーゲンが用いられるが、このうちコラーゲンは動物の骨や皮膚などの結合組織を構成している主要なタンパク質で、その分子量は約10万のポリペプチド鎖が3本集まったコラーゲン特有の螺旋構造を形成している。この分子の両末端に螺旋構造をとらないペプチド鎖(テロペプチド)が付いており、コラーゲンの抗原性は、このテロペプチドの存在によるものであると知られている。薬剤を保持するのに用いられる生体分解性基材としてのコラーゲンは、牛皮等を公知の方法である酵素処理方法やアルカリ処理方法によって作られる実質的にテロペプチド鎖を含まない、すなわち抗原性を有さないアテロコラーゲンが用いられる。又、コラーゲンの変成体であるゼラチンも薬剤を保持する生体分解性基材として用いることが出来る。

【0019】薬剤を保持するのに用いられる生体分解性基材の種類、濃度等は、目的、用途に応じて選択される。

【0020】保持される薬剤としては、長時間に渡り薬効維持を必要とする医薬である。例えば、抗生物質、制ガン剤、蛋白質薬剤、骨形成因子等がある。具体的に示せば、抗生物質としては、ペニシリン類、セファロsporin類、カナマイシン、テトラサイクリン、アクチノマイシン等が用いられる。制ガン剤としては、カルチノフィリン、ザルコマイシン、プレオマイシン、シクロホフ

ファミド等が用いられる。骨形成因子としては、ボーンモルフォロジックプロテイン等が用いられる。上記のような薬剤を生体分解性基材に保持させる方法は、先ず、薬剤を保持するのに用いられる生体分解性基材、キチン、キトサン、コラーゲン等をギ酸、塩酸、酢酸等の溶媒に溶解し、薬剤を分散させ、そして、セラミックスの多孔体を滅菌した後、上記の薬剤を分散含有させた溶液に、上記多孔体を浸漬させ真空ポンプなどで、減圧を行うことによって、孔内の空気が排除され、薬剤を保持した生体分解性基材が多孔体の孔内表面に付着する。これに常温乾燥もしくは凍結乾燥を行い、薬剤を保持した生体分解性基材が多孔体の孔内の表面に付着した徐放性薬剤含有セラミックス多孔体が得られる。

【0021】一方、スポンジ状の有機質連続多孔体にセラミックス粉末を混和させた泥漿を含浸、焼成することによって得られる多孔体は、強度が低くなる。しかしながら、この多孔体に薬剤を保持した生体分解性基材が多孔体の外表面、及び孔内の表面をコートするので強度が高くなる。なお、含有される薬剤の量は、セラミックス多孔体の大きさ、形状、使用目的等によって異なり、適応される症例に応じて決められる。

#### 【0022】実施例2

トリカルシウムホスフェート100gに対して、ナフタリン50gを混合、プレス成形したものを1200℃にて焼成後、分級し、αトリカルシウムホスフェートのセラミックス多孔体を2個作製した。

【0023】キトサン4gをPH4.0のギ酸溶液50mlに溶解

した液に抗ガン剤のシスプラチン3gを分散させた。この溶液に上記の多孔体顆粒30gを浸漬、減圧脱泡、乾燥し、シスプラチンを分散保持したキトサン生体分解性基材が孔内の表面に付着したキトサン生体分解性基材が孔内の表面及び外部表面に付着した $\alpha$  トリカルシウムホスフェートの本発明による徐放性薬剤含有セラミックス多孔体を作製した。上記のシスプラチンを分散保持した生体分解性基材を含有した多孔体の $\alpha$  トリカルシウムホスフェートの物性値を表3に示す。

【0024】

【表3】

特性	物性値
気孔率(%)	45
平均孔径( $\mu\text{m}$ )	90
圧縮強度( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	80
1g当たりのシラスチンの含有量(mg)	45

\*【0025】また、平行して上記のセラミックス多孔体のうち残りの1個をPH7.4のリン酸緩衝液50mlに浸漬しシスプラチンを含有させた従来の薬剤含有セラミックス多孔体を作製し、上述の方法で作製されたキトサンにシスプラチンを分散保持させた前記本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体とともに実施例1と同様にシスプラチンの累計溶出率を経時的に調べた結果を表4示す。

【0026】

10 【表4】

20

\*30

日 \ サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体のシスプラチン累計溶出率(%)	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体のシスプラチン累計溶出率(%)
1日	15	7
5日	63	30
10日	93	48
20日	95	75
40日	98	92

【0027】また、表4の結果をグラフ化したものを図 50 3に示す。表4、及び図3から明らかなように従来の薬

剤含有セラミックス多孔体では、10日以後は徐放性がなくなり、持続的な薬効は期待できないが、一方本発明による多孔性セラミックスでは40日を経過しても安定した溶出傾向がみられ、持続的な薬剤の溶出が起きている。

#### 【0028】実施例3

トリカルシウムホスフェート100gに対してパラフィンワックス40gを混合、プレス成形したものを1100℃にて焼成後、気孔率35%、平均孔径200  $\mu\text{m}$  の $\beta$ -トリカルシウムホスフェートのセラミックス多孔体2個を作製した。

【0029】キトサン2gをPH5のギ酸溶液50mlに溶解した溶液に抗生物質、テトラサイクリン2gを混和させた。この溶液に上記セラミックス多孔体のうち1個を浸漬し、その他、実施例1と同様な方法で本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体を作製した。また、上記セラミックス多孔体の残りの1個を使って実施例1と同様な方法を用い、テトラサイクリン含有の従来の薬剤含有セラミックス多孔体を作製した。前者のテトラサイクリンの量は多孔体1cm<sup>3</sup>当たり45mg、後者は50mgであったが、実施例1と同様な方法でテトラサイクリンの累計溶出率を経時的に調べた。その結果を図4に示す。

【0030】図4から明らかなように、本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体は60日を経過しても薬剤の徐放性を示したことが判る。

#### 【0031】実施例4

ヒドロキシアパタイト100gに対して、カーボン50gを混合、プレス成形したものを1100℃にて焼成後、気孔率50%、平均孔径40  $\mu\text{m}$  のセラミックス多孔体2個を作製した。

【0032】キトサン2g、ゼラチン1gをPH5.0の酢酸溶液50mlに溶解し、この溶液に制ガン剤であるブレオマイシン2gを混和した。その他、実施例1と同様な方法で本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体、また、同じく実施例1と同様な方法でブレオマイシンを含有した従来の薬剤含有セラミックス多孔体をそれぞれ1個ずつ作製した。前者のブレオマイシン含有量は多孔体1cm<sup>3</sup>当たり22mg、後者は25mgであったが、これらを用いて実施例1と同様に累計溶出率を経時的に調べた。その結果を図5に示す。

【0033】図5から明らかなように、本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体は40日を経過しても累計溶出率が約60%であり、薬剤の徐放性を示すことが判る。

#### 【0034】比較例

ヒドロキシアパタイトをボールミルにて泥漿状態にし、約1cm<sup>3</sup>の#10のウレタンフォームに含浸された後、130

0℃にて焼成し、気孔率97%、平均孔径350  $\mu\text{m}$  のヒドロキシアパタイトから成るセラミックス多孔体を作製した。次に、キチン5g、コラーゲン1gをPH 3.0の塩酸溶液50mlに溶解し、この複合溶液に抗生物質のカナマイシン2gを混和させた。その他、実施例1と同様な方法でカナマイシンの含有量が多孔体1cm<sup>3</sup>当たり12mgであるカナマイシンがキトサンに分散保持されている薬剤含有のセラミックス多孔体を作製し、同じく実施例1と同様な方法でカナマイシンの累計溶出率を経時的に調べた。その結果を図6に示す。

【0035】図6より明らかなように、この薬剤含有のセラミックス多孔体では約15日で90%の累計溶出率があり、前記の幾つかの従来の薬剤含有セラミックス多孔体とほとんど差が認められなかった。

【0036】以上、述べてきたように生体分解性基材としてのキチン、キトサン及びその誘導体、コラーゲンは生体材料として安全性が高く、そしてこれらの生体分解性基材の濃度をかえることによって本発明の多孔体セラミックスは徐放する薬剤の量、徐放時間を調整、制御することができる。また、上記多孔体セラミックスの骨格であるリン酸カルシウム系材料は骨との親和性に優れ抗生物質等の薬剤を含有した骨補填材料として最適なものである。

#### 【0037】

【発明の効果】本発明のセラミックス多孔体を患部に適用した場合、薬剤の長時間にわたる安定した徐放、すなわち薬効の長期持続が可能で薬剤の集中的溶出による副作用を防ぐとともに生体内において安全性の高い材料を骨材、薬剤の保持材料を使用しているので生体に悪影響を与える心配がなく患者の心理的不安を取り除くことができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のセラミックス多孔体を示す部分破断面面図である。

【図2】表2の結果をグラフ化した図である。

【図3】表4の結果をグラフ化した図である。

【図4】実施例3の結果をグラフ化した図である。

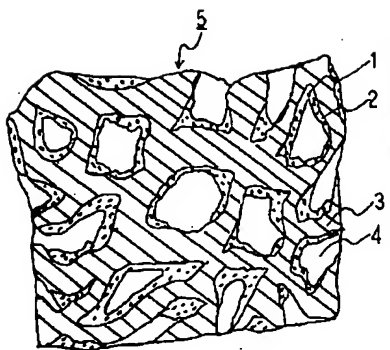
【図5】実施例4の結果をグラフ化した図である。

【図6】比較例の結果をグラフ化した図である。

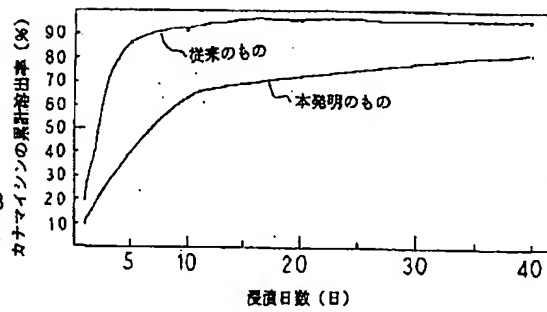
#### 【符号の説明】

- 1：カナマイシン
- 2：キチン・コラーゲン生体分解性基材
- 3：多孔体
- 4：孔
- 5：本発明のセラミックス多孔体

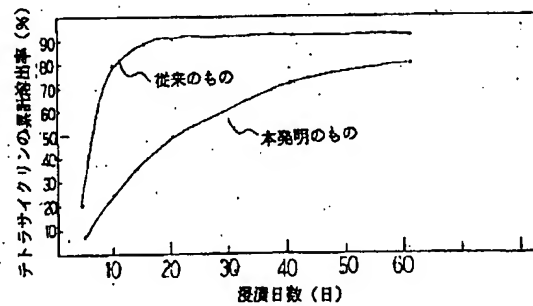
【図1】



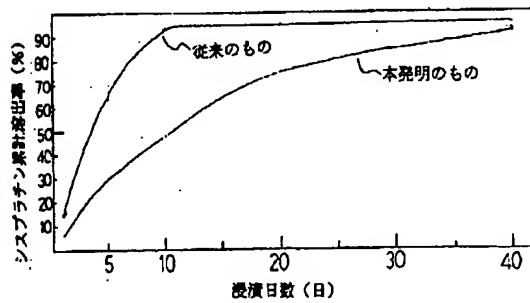
【図2】



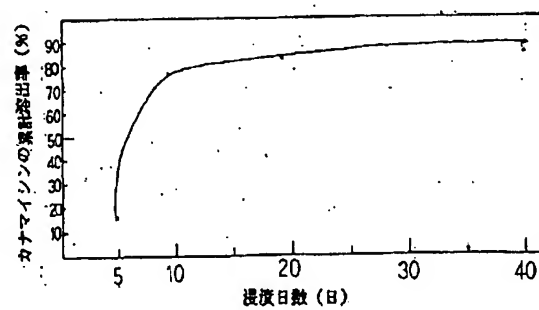
【図4】



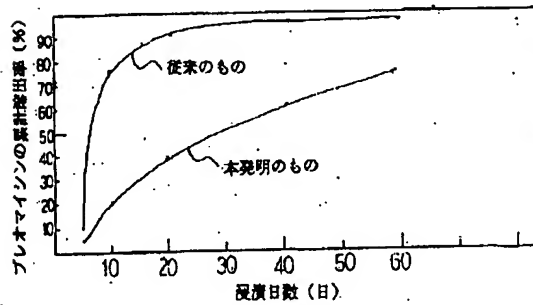
【図3】



【図6】



【図5】





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT.
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**